

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 10-033657
(43)Date of publication of application : 10.02.1998

(51)Int.CI.

A61L 27/00
A61B 17/56
A61F 2/28
A61K 6/00
A61K 9/00
A61L 33/00

(21)Application number : 08-193364

(22)Date of filing : 23.07.1996

(71)Applicant : DAINIPPON INK & CHEM INC

(72)Inventor : IMAI YOJI

KAKIZAWA YASUTOSHI
KAMIKURA MASAO
SHIKATA NORIKI

(54) IN VIVO DECOMPOSING MATERIAL AND ITS MANUFACTURE

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain an in vivo decomposing material such as a bone replacing material, a bonesetting material, a bone filling material, a dental material, a medicine release control material, biologically active substance release control material and the like, and to provide their a manufacturing method, which have an excellent biocompatibility, formability and mechanical property, in vivo decomposing property and storage stability.

SOLUTION: This in vivo decomposing material comprises a structural unit (a) derived from lactic acid component, and a polyester structural unit (b) derived from dicarboxylic acid component and a diol component. It has such characteristics that the weight ratio of lactic acid polymer (A), (a)/(b) weight ratio of which is 98/2-20/80 to calcium phosphate compound (B) is 99/1-30/70, the weight ratio of lactic acid polymer (A) to polyethylene glycol and/or poly-(N-vinyl pyrrolidone (C) is 95/5-50/50, and the weight ratio of (A) to (B+C) is 99/1-50/50.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平10-33657

(43)公開日 平成10年(1998)2月10日

(51)Int.Cl. ⁶	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 L	27/00		A 6 1 L 27/00	F
A 6 1 B	17/56		A 6 1 B 17/56	
A 6 1 F	2/28		A 6 1 F 2/28	
A 6 1 K	6/00 9/00		A 6 1 K 6/00 9/00	Z G

審査請求 未請求 請求項の数10 O L (全 15 頁) 最終頁に統ぐ

(21)出願番号	特願平8-193364	(71)出願人	000002886 大日本インキ化学工業株式会社 東京都板橋区坂下3丁目35番58号
(22)出願日	平成8年(1996)7月23日	(72)発明者	今井 庸二 千葉県千葉市中央区登戸1-22-14

(54)【発明の名称】 生体内分解性材料及びその製造方法

(57)【要約】

【課題】 本発明が解決しようとする課題は、優れた生体適合性や成形性や機械的特性を有し、生体内分解性を有し、且つ貯蔵安定性に優れた骨置換材料、骨接合材料、骨充填材料、歯科材料、薬物放出制御材料、生理活性物質放出制御材料などの生体内分解性材料、及びその製造方法を提供することにある。

【解決手段】 乳酸成分に由来する構造単位(a)と、ジカルボン酸成分とジオール成分に由来するポリエステル構造単位(b)から成り、(a)/(b)の重量比が98/2~20/80である乳酸系ポリマー(A)と、リン酸カルシウム系化合物(B)の重量比が99/1~30/70である生体内分解性材料、及び、乳酸系ポリマー(A)とポリエチレングリコール及び/又はポリ(N-ビニルピロリドン)(C)との重量比が95/5~50/50である生体内分解性材料、及び(A)/(B+C)の重量比が99/1~50/50である生体内分解性材料、更にそれらの製造方法。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 乳酸成分に由来する構造単位(a)と、ジカルボン酸成分とジオール成分に由来するポリエステル構造単位(b)から成り、(a)/(b)の重量比が98/2~20/80である乳酸系ポリマー(A)と、リン酸カルシウム系化合物(B)とを必須成分とする、(A)/(B)の重量比が99/1~30/70である生体内分解性材料。

【請求項2】 乳酸成分に由来する構造単位(a)と、ジカルボン酸成分とジオール成分に由来するポリエステル構造単位(b)から成り、(a)/(b)の重量比が98/2~20/80である乳酸系ポリマー(A)と、ポリエチレングリコール及び/又はポリ(N-ビニルピロリドン)(C)とを必須成分とする、(A)/(C)の重量比が95/5~50/50である生体内分解性材料。

【請求項3】 乳酸成分に由来する構造単位(a)と、ジカルボン酸成分とジオール成分に由来するポリエステル構造単位(b)から成り、(a)/(b)の重量比が98/2~20/80である乳酸系ポリマー(A)と、リン酸カルシウム系化合物(B)と、ポリエチレングリコール及び/又はポリ(N-ビニルピロリドン)(C)とを必須成分とする、(A)/(B+C)の重量比が99/1~50/50である生体内分解性材料。

【請求項4】 乳酸成分に由来する構造単位(a)と、ジカルボン酸成分とジオール成分に由来するポリエステル構造単位(b)から成り、(a)/(b)の重量比が98/2~20/80である乳酸系ポリマー(A)を溶剤に溶解後、その溶剤を除去し、成形することを特徴とする生体内分解性材料の製造方法。

【請求項5】 乳酸成分に由来する構造単位(a)と、ジカルボン酸成分とジオール成分に由来するポリエステル構造単位(b)から成り、(a)/(b)の重量比が98/2~20/80である乳酸系ポリマー(A)を溶剤に溶解後、リン酸カルシウム系化合物(B)を、(A)/(B)の重量比が99/1~30/70で分散させ、その後、溶剤を除去し、成形することを特徴とする生体内分解性材料の製造方法。

【請求項6】 乳酸成分に由来する構造単位(a)と、ジカルボン酸成分とジオール成分に由来するポリエステル構造単位(b)から成り、(a)/(b)の重量比が98/2~20/80である乳酸系ポリマー(A)を溶剤に溶解後、ポリエチレングリコール及び/又はポリ(N-ビニルピロリドン)(C)を、(A)/(C)の重量比が95/5~50/50で分散又は溶解させ、その後、溶剤を除去し、成形することを特徴とする生体内分解性材料の製造方法。

【請求項7】 乳酸成分に由来する構造単位(a)と、ジカルボン酸成分とジオール成分に由来するポリエステル構造単位(b)から成り、(a)/(b)の重量比が

98/2~20/80である乳酸系ポリマー(A)を溶剤に溶解後、リン酸カルシウム系化合物(B)と、ポリエチレングリコール及び/又はポリ(N-ビニルピロリドン)(C)を、(A)/(B+C)の重量比が99/1~50/50で分散又は溶解させ、その後、溶剤を除去し、成形することを特徴とする生体内分解性材料の製造方法。

【請求項8】 乳酸成分に由来する構造単位(a)と、ジカルボン酸成分とジオール成分に由来するポリエステル構造単位(b)から成り、(a)/(b)の重量比が98/2~20/80である乳酸系ポリマー(A)と、リン酸カルシウム系化合物(B)とを、(A)/(B)の重量比が99/1~30/70で、乳酸系ポリマー(A)の融点以上の温度で混練することを特徴とする生体内分解性材料の製造方法。

【請求項9】 乳酸成分に由来する構造単位(a)と、ジカルボン酸成分とジオール成分に由来するポリエステル構造単位(b)から成り、(a)/(b)の重量比が98/2~20/80である乳酸系ポリマー(A)と、ポリエチレングリコール及び/又はポリ(N-ビニルピロリドン)(C)とを、(A)/(C)の重量比が95/5~50/50で、乳酸系ポリマー(A)の融点以上の温度で混練することを特徴とする生体内分解性材料の製造方法。

【請求項10】 乳酸成分に由来する構造単位(a)と、ジカルボン酸成分とジオール成分に由来するポリエステル構造単位(b)から成り、(a)/(b)の重量比が98/2~20/80である乳酸系ポリマー(A)と、リン酸カルシウム系化合物(B)と、ポリエチレングリコール及び/又はポリ(N-ビニルピロリドン)(C)とを、(A)/(B+C)の重量比が99/1~50/50で乳酸系ポリマー(A)の融点以上の温度で混練することを特徴とする生体内分解性材料の製造方法。

【発明の詳細な説明】**【0001】**

【発明の属する技術分野】 本発明は、骨置換材料、骨接合材料、骨充填材料、歯科材料、薬物放出制御材料、生理活性物質放出制御材料などに有用な、優れた成形性や機械特性を有し、且つ、生体内分解性を有する生体内分解性材料に関する。

【0002】

【従来の技術】 頸骨などの生体骨が欠損した場合の修復材や、骨折したときの接合ピンなどに利用されている生体内分解性材料としては、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリカプロラクトンなどの、所謂、生分解性ポリマー、或いはこれらの共重合体などが、特開平5-42202号公報、特開平5-309103号公報に開示されている。

【0003】 これら特許に開示されている材料は、生体

内分解性は有するが、その生体内での分解性を制御することは通常、困難である。また、生体内での分解性を高めようすると該ポリマーの分子量を低下せしめざるを得ず、その結果、機械的特性の低下を招き、使用上の問題を生じる。

【0004】また、これら従来の生分解性ポリマーの生体内分解性は、時間の経過と共に加速され、材料内部の酸性度が高くなり、本材料を埋め込んだ部位が最終段階では炎症を起こし易くなる問題がある。更に、該材料が分解されたところに線維性組織や骨組織が誘導、再生され難い欠点があった。

【0005】また、ポリ乳酸とヒドロキシアパタイトやリン酸三カルシウムなどとの溶融状態での複合化に関しては、特開昭63-89166号公報に開示されており、また、乳酸及び／又はグリコール酸のオリゴマーとリン酸カルシウムとの複合体に関しては、特表平4-500013号公報に開示されている。

【0006】しかしながら、ポリ乳酸とヒドロキシアパタイトやリン酸三カルシウムなどとの溶融状態での複合化に関しては、混練性が悪いため、得られた複合体は不均質で、再現性に欠ける。また、ポリ乳酸は概して熱安定性に劣るため、溶融時に大幅な分子量低下を起こし、得られた複合体は弾性率が低く、曲げ強度などの機械的物性も不十分のため、応用面でかなりの制限を受ける。

【0007】また乳酸及び／又はグリコール酸のオリゴマーとリン酸カルシウムとの複合体では、両者の混練性は改善されるが、分子量が200～10,000程度と低い為、その複合体は機械的強度が低く、弾性率も不十分で、実用性に欠ける。

【0008】特開平4-279520号公報には、薬剤と、乳酸やグリコール酸などのポリマーまたはこれらの共重合体を圧縮成形もしくは溶融後成形して得られる薬剤徐放製剤や、或いは、その薬剤徐放製剤を顆粒状に粉碎後、ヒドロキシアパタイトやβ-リン酸三カルシウムなどのリン酸カルシウム系化合物を混合し、その後、圧縮成形して得られる薬剤徐放製剤が開示されている。

【0009】また特開平6-298639号公報には、薬剤と、乳酸、グリコール酸やラクトンなどのポリマーまたはこれらの共重合体と、ヒドロキシアパタイトやβ-リン酸三カルシウムなどのリン酸カルシウム系化合物との複合体について、薬剤量を変えたものを層状構造に成形した球状の薬剤徐放製剤、或いは、その薬剤徐放製剤を予め発泡剤などで発泡化させたものについて開示されている。

【0010】しかしながら、これらの薬剤徐放製剤は時間の経過と共に分解速度が加速され、分解制御が難しい欠点がある。また、徐放性製剤に必要とされる性能としては、薬剤の徐放性の他に、組織との親和性があり、また、筋肉等に適用する場合などには柔軟性が要求される。更に、生体内に外科的手術により埋め込む場合は、

再び取り出す必要がないものであることが好ましい。

【0011】ポリ乳酸にリン酸カルシウムを添加することにより組織との親和性の高い、取り出し不要の徐放性薬剤を製造することができるが、リン酸カルシウム系化合物の添加量を増やすにつれて混練が困難となり、且つ柔軟性が低下する問題があった。また、従来公知のグリコール酸などとの乳酸系共重合体を使用した場合には、リン酸カルシウムの添加量を多くした場合は、製造される材料の強度が十分ではなかった。

【0012】さらに、それらの特許に開示されているポリ乳酸、その共重合体、或いはそのリン酸カルシウム系化合物などとの複合体は、概してポリ乳酸に由来する残留ラクタイドが多く含有されているため、開環し乳酸の鎖状二量体や乳酸などになり更にポリ乳酸やその共重合体などを分解させるため、分解性が早く、貯蔵安定性や熱安定性に劣る問題があり、且つその残留ラクタイド量はロット振れが大きい為に、その生体内分解性にバラツキがあり、再現性に乏しい欠点を有していた。

【0013】

【発明が解決しようとする課題】本発明が解決しようとする課題は、優れた生体適合性や成形性や機械的特性を有し、生体内分解性を有し、且つ貯蔵安定性に優れた骨置換材料、骨接合材料、骨充填材料、歯科材料、薬物放出制御材料、生理活性物質放出制御材料などの生体内分解性材料、及びその製造方法を提供することにある。

【0014】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、乳酸成分に由来する構造単位と、ジカルボン酸成分とジオール成分に由来するポリエステル構造単位とから成る特定の組成の乳酸系ポリマーを用い、且つポリマー中の残留ラクタイドを低減させることにより、生体内での分解速度を制御し、埋め込み部位での炎症性反応を抑制でき、且つ、良好な貯蔵安定性を有することや、

【0015】該乳酸系ポリマーを溶剤に溶解し、その溶剤をポリマーから除去することにより、多孔質化されることによって、線維性組織や骨組織の誘導及びそれらの再生を促進できることや、

【0016】更に、この乳酸系ポリマーに、リン酸カルシウム系化合物や、ポリエチレングリコール、ポリ(N-ビニルピロリドン)などの水溶性ポリマーを複合化することにより、また、その複合比率を変えることにより、生体内でのその複合体の分解性制御を向上させ、しかもその複合体からの水溶性ポリマーの溶解脱離による多孔質化によって、複合体への線維性組織や骨組織の誘導及びそれらの再生を一層促進させることが出来ることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0017】即ち、本発明は、乳酸成分に由来する構造単位(a)と、ジカルボン酸成分とジオール成分に由来するポリエステル構造単位(b)から成り、(a)/(b)の重量比が98/2～20/80である乳酸系ポ

リマー（A）と、リン酸カルシウム系化合物（B）とを必須成分とする、（A）／（B）の重量比が99／1～30／70である生体内分解性材料である。

【0018】また本発明は、乳酸成分に由来する構造単位（a）と、ジカルボン酸成分とジオール成分に由来するポリエステル構造単位（b）から成り、（a）／（b）の重量比が98／2～20／80である乳酸系ポリマー（A）と、ポリエチレングリコール及び／又はポリ（N-ビニルピロリドン）（C）とを必須成分とする、（A）／（C）の重量比が95／5～50／50である生体内分解性材料や、

【0019】乳酸成分に由来する構造単位（a）と、ジカルボン酸成分とジオール成分に由来するポリエステル構造単位（b）から成り、（a）／（b）の重量比が98／2～20／80である乳酸系ポリマー（A）と、リン酸カルシウム系化合物（B）と、ポリエチレングリコール及び／又はポリ（N-ビニルピロリドン）（C）とを必須成分とする、（A）／（B+C）の重量比が99／1～50／50である生体内分解性材料を含む。

【0020】また本発明は、乳酸成分に由来する構造単位（a）と、ジカルボン酸成分とジオール成分に由来するポリエステル構造単位（b）から成り、（a）／（b）の重量比が98／2～20／80である乳酸系ポリマー（A）を溶剤に溶解後、その溶剤を除去し、成形することを特徴とする生体内分解性材料の製造方法、及び該製造方法により製造された生体内分解性材料を含む。

【0021】更に本発明は、乳酸成分に由来する構造単位（a）と、ジカルボン酸成分とジオール成分に由来するポリエステル構造単位（b）から成り、（a）／（b）の重量比が98／2～20／80である乳酸系ポリマー（A）を溶剤に溶解後、リン酸カルシウム系化合物（B）を、（A）／（B）の重量比が99／1～30／70で分散させ、その後、溶剤を除去し、成形することを特徴とする生体内分解性材料の製造方法や、

【0022】乳酸成分に由来する構造単位（a）と、ジカルボン酸成分とジオール成分に由来するポリエステル構造単位（b）から成り、（a）／（b）の重量比が98／2～20／80である乳酸系ポリマー（A）を溶剤に溶解後、ポリエチレングリコール及び／又はポリ（N-ビニルピロリドン）（C）を、（A）／（C）の重量比が95／5～50／50で分散又は溶解させ、その後、溶剤を除去し、成形することを特徴とする生体内分解性材料の製造方法や、

【0023】乳酸成分に由来する構造単位（a）と、ジカルボン酸成分とジオール成分に由来するポリエステル構造単位（b）から成り、（a）／（b）の重量比が98／2～20／80である乳酸系ポリマー（A）を溶剤に溶解後、リン酸カルシウム系化合物（B）と、ポリエチレングリコール及び／又はポリ（N-ビニルピロリドン）（C）を、（A）／（B+C）の重量比が99／1～50／50で乳酸系ポリマー（A）の融点以上の温度で混練することを特徴とする生体内分解性材料の製造方法や、

【0024】（A）／（B+C）の重量比が99／1～50／50で分散又は溶解させ、その後、溶剤を除去し、成形することを特徴とする生体内分解性材料の製造方法や、

【0025】乳酸成分に由来する構造単位（a）と、ジカルボン酸成分とジオール成分に由来するポリエステル構造単位（b）から成り、（a）／（b）の重量比が98／2～20／80である乳酸系ポリマー（A）と、リン酸カルシウム系化合物（B）とを、（A）／（B）の重量比が99／1～30／70で、乳酸系ポリマー（A）の融点以上の温度で混練することを特徴とする生体内分解性材料の製造方法や、

【0026】乳酸成分に由来する構造単位（a）と、ジカルボン酸成分とジオール成分に由来するポリエステル構造単位（b）から成り、（a）／（b）の重量比が98／2～20／80である乳酸系ポリマー（A）と、リン酸カルシウム系化合物（B）と、ポリエチレングリコール及び／又はポリ（N-ビニルピロリドン）（C）とを、（A）／（B+C）の重量比が99／1～50／50で乳酸系ポリマー（A）の融点以上の温度で混練することを特徴とする生体内分解性材料の製造方法を含むものである。

【0027】

【発明の実施の形態】本発明の生体内分解性材料に用いる乳酸系ポリマー、リン酸カルシウム系化合物、ポリエチレングリコール及びポリ（N-ビニルピロリドン）について、以下に説明する。

【0028】本発明で用いる、乳酸成分に由来する構造単位（a）と、ジカルボン酸成分とジオール成分に由来するポリエステル構造単位（b）から成り、（a）／（b）の重量比が98／2～20／80である乳酸系ポリマー（A）は、生体内で分解性があり、高い曲げ強度や弾性率を有し、しかも成形加工性に優れる。

【0029】その製造方法は、特に制限されないが、具体的には、ジカルボン酸成分とジオール成分から得られるポリエステルに、乳酸の環状二量体であるラクタイドを開環重合触媒の存在下に、開環重合並びにエステル交換反応させる方法や、特開平7-172425号公報に開示されているように乳酸とジカルボン酸成分とジオール成分とを触媒や溶剤の存在下で脱水、脱グリコールにより縮重合させる方法や、或いは、ジカルボン酸成分と

ジオール成分から得られるポリエステルとポリ乳酸とをエステル交換反応させる方法などによって製造される。

【0030】該乳酸系ポリマーを製造する際に使用されるジカルボン酸成分とジオール成分から成るポリエステルは、乳酸系ポリマーの柔軟性、特に耐折強度や耐衝撃性を向上させる効果を有している。このポリエステルの使用量が多い方が分解時の酸性度は低く、分解による埋込み部位での炎症性の反応は抑制される。

【0031】また、該ポリエステルは、特に限定されないが、ジカルボン酸成分とジオール成分とをエステル化触媒の存在下で脱水、脱グリコールにより縮重合させる方法や、特開平7-172425号公報に開示されているようなジカルボン酸成分とジオール成分とを触媒、溶剤の存在下で、脱水・脱グリコール縮合やエステル交換反応させる方法などの公知慣用の方法により製造することができる。

【0032】またポリ乳酸は、ラクタイドを開環重合触媒の存在下に開環重合する方法、或いは特開平6-172502号公報に開示されているような乳酸を溶剤の共存或いは非存在下で縮重合する方法などによって製造される。

【0033】本発明に用いる乳酸系ポリマーの構成成分である乳酸成分としては、乳酸及びラクタイドが挙げられる。乳酸は、光学異性体を有し、L-乳酸、D-乳酸が存在する。また、ラクタイドには、D-ラクタイド、L-ラクタイド、MESO-ラクタイドの光学異性体がある。これらの光学異性体を組み合わせることにより好ましいポリマー特性を実現できる。

【0034】本発明の生体内分解性材料において、高い耐熱性を実現するためには、乳酸成分として、光学活性は高い方が好ましい。具体的には乳酸として、総乳酸中、L体或いはD体が70重量%以上含まれることが好ましい。更に優れた耐熱性を得るためにには、乳酸としてL体或いはD体が85重量%以上含まれることが好ましい。

【0035】また、ラクタイドを用いる場合も、L-ラクタイド或いはD-ラクタイドを総ラクタイド中、70重量%以上含むことが好ましい。更に優れた耐熱性を得るためにには、L-ラクタイド或いはD-ラクタイドを総ラクタイド中、85重量%以上含まれることが好ましい。

【0036】また本発明に用いられる乳酸系ポリマーの重量平均分子量は要求される生体内分解性材料の機械的物性やその生体内での分解速度、混練する場合の混練のし易さなどによって異なるが、通常、1万~40万である。高い機械的物性が要求される場合には、重量平均分子量は2万以上であることが好ましく、乳酸系ポリマーに対するリン酸カルシウム系化合物や水溶性ポリマーの量が多い組成物を溶融・混練して製造する場合には、混練時の重量平均分子量が4万~35万、さらに好ましく

は4万~30万以下である。

【0037】1万未満では、それから得られる乳酸系ポリマーの機械的物性が不十分で、40万を越えると、その生産性や成形性が劣り好ましくない。さらにこのポリエステルとしては、常温で固形のものを使用した時には、得られた乳酸系ポリマーからのブリードアウトが少なくなる傾向があり、好ましい。また、乳酸系ポリマー中の残留ラクタイドは、0.5重量%以下、好ましくは0.2重量%以下であることが好ましい。

【0038】本発明の乳酸系ポリマー(A)中のジカルボン酸成分とジオール成分に由来するポリエステル構造単位(b)に相当するポリエステル量は、乳酸成分に対し、2重量%~80重量%が好ましい。更に好ましくは4重量%~60重量%である。2重量%未満では、柔軟性が充分ではなく、良好な生体内での分解性制御や炎症性反応の抑制を達成できない。また80重量%より多い場合には好ましい機械的物性が得られない。

【0039】本発明の乳酸系ポリマーの製造時に使用される重合触媒としては、公知慣用の開環重合触媒、エステル化触媒、エステル交換触媒などの重合触媒であり、錫、亜鉛、鉛、チタン、ビスマス、ジルコニウム、ゲルマニウム、コバルトなどの金属及びその化合物が挙げられ、金属化合物については、特に、金属有機化合物、炭酸塩、ハロゲン化物が好ましい。

【0040】具体的にはオクタン酸錫、塩化錫、塩化亜鉛、酢酸亜鉛、酸化鉛、炭酸鉛、塩化チタン、ジアセトアセトキシオキシチタン、テトラエトキシチタン、テトラプロポキシチタン、テトラブロキシチタン、酸化ゲルマニウム、酸化ジルコニウムなどが適している。その添加量は反応成分100重量部に対して0.001~2重量部、反応速度、着色などの観点から、その添加量は、0.002重量%~0.5重量部が更に好ましい。

【0041】また、ジカルボン酸成分とジオール成分から成るポリエステルの製造時に使用されるエステル化触媒としては、上述の触媒と同様のものが用いられ、エステル化の最初から、或いは脱グリコール反応の直前に加えることが好ましい。

【0042】本発明の乳酸系ポリマーを製造するときの反応温度は、乳酸成分、ジカルボン酸成分やジオール成分などの種類、量、組合せなどにより異なるが、通常125℃~250℃、好ましくは140℃~230℃、更に好ましくは150℃~200℃である。次に、本発明で使用されるポリエステルの構成成分であるジカルボン酸成分とジオール成分について説明する。

【0043】ジカルボン酸成分に関しては、特に限定されないが、生体内の分解性から脂肪族ジカルボン酸成分が好ましい。具体的には、マロン酸、コハク酸、グルタル酸、アジピン酸、2-メチルアジピン酸、ピメリノ酸、コルク酸、アゼライン酸、セバシン酸、ノナンジカルボン酸、デカンジカルボン酸、ウンデカンジカルボン

酸、ドデカンジカルボン酸、無水マレイン酸、フマル酸、シトラコン酸、ジグリコール酸、シクロヘキサ-3, 5-ジエン-1, 2-カルボン酸、リンゴ酸、クエン酸、*trans*-ヘキサヒドロテレタル酸、*cis*-ヘキサヒドロテレタル酸、ダイマー酸等、及びそれらの混合物が挙げられる。とりわけ、炭素原子数4~20の脂肪族ジカルボン酸成分を使用したときには柔軟性に優れる。

【0044】また、ジオール成分に関しても、特に種類を問わないが、生体内の分解性から芳香環を含まないジオール成分が好ましい。具体的には、エチレンギリコール、プロピレンギリコール、トリメチレンギリコール、ブタン-1, 2-ジオール、ブタン-1, 3-ジオール、ブタン-1, 4-ジオール、ブタン-2, 3-ジオール、2, 2-ジメチルプロパン-1, 3-ジオール、*cis*-2-ブテン-1, 4-ジオール、*trans*-2-ブテン-1, 4-ジオール、テトラメチレンギリコール、ペンタメチレンギリコール、ヘキサメチレンギリコール、ヘプタメチレンギリコール、オクタメチレンギリコール、ノナメチレンギリコール、

【0045】デカメチレンギリコール、ウンデカメチレンギリコール、ドデカメチレンギリコール、トリデカメチレンギリコール、エイコサメチレンギリコール、*trans*-1, 4-シクロヘキサンジメタノール、2, 2, 4-トリメチルベンタン-1, 3-ジオール、水添ビスフェノールA、p-キシリレンギリコール、ジエチレンギリコール、トリエチレンギリコール、ジプロピレンギリコール、トリプロピレンギリコール等、及びそれらの混合物が挙げられる。

【0046】更にジオール成分として、エーテル結合の酸素原子を多く有するポリオキシアルキレンを使用したときには柔軟性に優れる。例えば、ポリエチレンギリコール、ポリプロピレンギリコール、ポリブチレンギリコール、ポリベンタノンジオール、ポリテトラメチレンギリコール、ポリエチレンギリコールとポリプロピレンギリコールとのブロック共重合体などが挙げられる。

【0047】生体内分解性材料の溶融混練や溶融成形時の熱安定性や貯蔵安定性を向上させるためには、特に、乳酸系ポリマー(A)中の残留ラクタイド、乳酸、そのオリゴマーなどの酸成分を低減することが効果的である。その低減方法としては、乳酸系ポリマーの製造工程の後に取り付けられた脱揮槽、フィルムエバボレーター、ペント付押出機などの脱揮装置を用いて除去するか、溶剤析出法より除去するか、アルコール、ケトン、炭化水素などの溶剤を用いて、溶解させずに、浸漬或いは分散後に抽出除去することができる。

【0048】また、乳酸系ポリマー製造時に使用する重合触媒を重合反応後に失活処理することにより、乳酸系ポリマー中のラクタイド、乳酸、そのオリゴマーなどの酸成分を低減させることができる。重合触媒の失活処理

は、乳酸系ポリマーの製造工程の末期や製造後に、触媒失活剤の添加やその接触により該ポリマー中の触媒と反応させて達成できる。重合触媒の失活剤としては、酸性リン酸エステル類、キレート剤が特に好ましい。

【0049】重合触媒の失活剤として用いるキレート剤には、有機系キレート剤と無機系キレート剤がある。有機系キレート剤は、吸湿性が少なく、熱安定性に優れる。使用できる有機系キレートとしては、特に、限定されないが、アミノ酸、フェノール類、ヒドロキシカルボン酸、ジケトン類、アミン類、オキシム、フェナントロリン類、ピリジン化合物、ジチオ化合物、配位原子としてN含有フェノール、配位原子としてN含有カルボン酸、ジアゾ化合物、チオール類、ポルフィリン類などが挙げられる。

【0050】具体的には、アミノ酸としてはグリシン、ロイシン、アラニン、セリン、 α -アミノ酛酸、アセチルアミノ酛酸、グリシルグリシン、グルタミン酸など、フェノール類としてはアリザリン、*t*-ブチルカテコール、4-イソプロピルトロポロン、クロモトローブ酸、タイロン、オキシン、没食子酸プロビルなど、ヒドロキシカルボン酸としては酒石酸、藤酸、クエン酸、クエン酸モノオクチル、ジベンゾイル-D-酒石酸、ジパラトルオイル-D-酒石酸など、

【0051】ジケトン類としてはアセチルアセトン、ヘキサフルオロアセチルアセトン、ベンゾイルアセトン、テノイルトリフルオロアセトン、トリフルオルアセチルアセトンなど、アミン類としてはエチレンジアミン、ジエチレントリアミン、1, 2, 3-トリアミノプロパン、チオジエチルアミン、トリエチレンテトラミン、トリエタノールアミン、テトラエチレンベンタミン、ペンタエチレンヘキサミンなど、オキシムとしてはジメチルグリオキシム、 α , α -フリルジオキシム、サリチルアルドキシムなど、

【0052】フェナントロリン類としてはネオクプロイシン、1, 10-フェナントロリンなど、ピリジン化合物としては2, 2-ビピリジン、2, 2', 2"-テルビリジルなど、ジチオ化合物としてはキサントゲン酸、ジエチルジチオカルバミン酸、トルエン-3, 4-ジチオールなど、配位原子N含有フェノールとしては α -アミノフェノール、オキシン、ニトロソR塩、2-ニトロソ-5-ジメチルアミノフェノール、1-ニトロソ-2-ナフトール、8-セレノキノリンなど、

【0053】配位原子N含有カルボン酸としてはキナルジン酸、ニトリロ三酢酸、エチレンジアミン二酢酸、ヒドロキシエチルエチレンジアミン三酢酸、エチレンジアミン四酢酸、*trans*-シクロヘキサンジアミン四酢酸、ジエチレントリアミン五酢酸、トリエチレンテトラミン六酢酸、アニリン二酢酸、2-スルホアニリン二酢酸、3-スルホアニリン二酢酸、4-スルホアニリン二酢酸、2-アミノ安息香酸-N, N-二酢酸、3-アミ

ノ安息香酸-N, N-二酢酸、4-アミノ安息香酸-N, N-二酢酸、メチルアミン二酢酸、 β -アラニン-N, N-二酢酸、

【0054】 β -アミノエチルスルホン酸-N, N-二酢酸、 β -アミノエチルホスホン酸-N, N-二酢酸など、ジアゾ化合物としてはジフェニルカルバゾン、マグネソン、ジチゾン、エリオクロムブラックT、4-(2-チアゾリルアゾ)レゾルシン、1-(2-ピリジルアゾ)-2-ナフトールなど、チオール類としてはチオオキシン、チオナリド、1, 1, 1-トリフルオロー-4-(2-チエニル)-4-メルカブト-3-ブテン-2-オン、3-メルカブト-p-クレゾールなど、

【0055】ポルフィリン類としてはテトラフェニルポルフィン、テトラキス(4-N-メチルピリジル)ポルフィンなど、その他としてクペロン、ムレキシド、ポリエチレンイミン、ポリメチルアクリロイルアセトン、ポリアクリル酸など及びそれらの混合物を挙げることができる。

【0056】なかでも、効率よく乳酸系ポリエステル中に含まれる触媒の金属イオンと配位結合し、ポリマー末端の切断を抑制する有機系キレート剤としては、ニトリロ三酢酸、エチレンジアミン二酢酸、テトラエチレンペニタミン、ヒドロキシエチルエチレンジアミン三酢酸、エチレンジアミン四酢酸、trans-シクロヘキサンジアミン四酢酸、ジエチレントリアミン五酢酸、トリエチレンテトラミン六酢酸などの配位原子N含有カルボン酸、

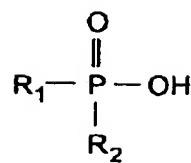
【0057】酒石酸、ジベンゾイル-D-酒石酸、ジパラトルオイル-D-酒石酸、クエン酸、クエン酸モノオクチルなどのヒドロキシカルボン酸が挙げられる。特に、上記の配位原子N含有カルボン酸は熱安定性や貯蔵安定性に優れ、ヒドロキシカルボン酸は着色が少ない特徴を有している。

【0058】無機系キレート剤は、吸湿性が高く、吸湿すると、効果がなくなるため、取り扱いに注意を要する。具体的には、リン酸、亜リン酸、ピロリン酸、ポリリン酸などのリン酸類を挙げることができる。

【0059】また、酸性リン酸エステル類は、乳酸系ポリエステル中に含有される触媒の金属イオンと錯体を形成し、触媒活性を失わせ、ポリマー鎖の切断を抑制する効果を示す。酸性リン酸エステル類としては、酸性リン酸エステル、ホスホン酸エステル、アルキルホスホン酸など及びその混合物を指すもので、次にその一般式を示す。

【0060】

【化1】



【0061】(式中、R1はアルキル基又はアルコキシル基、R2はアルキル基又はアルコキシル基又はヒドロキシル基を示す。)

【0062】具体的には、酸性リン酸エステルとしては、リン酸モノメチル、リン酸ジメチル、リン酸モノエチル、リン酸ジエチル、リン酸モノプロピル、リン酸ジプロピル、リン酸モノイソプロピル、リン酸ジイソプロピル、リン酸モノブチル、リン酸ジブチル、リン酸モノベンチル、リン酸ジベンチル、リン酸モノヘキシル、リン酸ジヘキシル、リン酸モノオクチル、リン酸ジオクチル、リン酸モノ2-エチルヘキシル、リン酸ジ2-エチルヘキシル、リン酸モノデシル、

【0063】リン酸ジデシル、リン酸モノイソデシル、リン酸ジイソデシル、リン酸モノウンデシル、リン酸ジウンデシル、リン酸モノドデシル、リン酸ジドデシル、リン酸モノテトラデシル、リン酸ジテトラデシル、リン酸モノヘキサデシル、リン酸ジヘキサデシル、リン酸モノオクタデシル、リン酸ジオクタデシル、リン酸モノフェニル、リン酸ジフェニル、リン酸モノベンジル、リン酸ジベンジルなど、

【0064】ホスホン酸エステルとしては、ホスホン酸モノメチル、ホスホン酸モノエチル、ホスホン酸モノプロピル、ホスホン酸モノイソプロピル、ホスホン酸モノブチル、ホスホン酸モノベンチル、ホスホン酸モノヘキシル、ホスホン酸モノオクチル、ホスホン酸モノエチルヘキシル、ホスホン酸モノデシル、ホスホン酸モノイソデシル、ホスホン酸モノウンデシル、ホスホン酸モノドデシル、ホスホン酸モノテトラデシル、ホスホン酸モノヘキサデシル、ホスホン酸モノオクタデシル、ホスホン酸モノフェニル、ホスホン酸モノベンジルなど、

【0065】アルキルホスホン酸としては、モノメチルホスホン酸、ジメチルホスホン酸、モノエチルホスホン酸、ジエチルホスホン酸、モノプロピルホスホン酸、ジプロピルホスホン酸、モノイソプロピルホスホン酸、ジイソプロピルホスホン酸、モノブチルホスホン酸、ジブチルホスホン酸、モノペンチルホスホン酸、ジペンチルホスホン酸、モノヘキシルホスホン酸、ジヘキシルホスホン酸、イソオクチルホスホン酸、ジオクチルホスホン酸、モノエチルヘキシルホスホン酸、ジエチルヘキシルホスホン酸、モノデシルホスホン酸、ジデシルホスホン酸、

【0066】モノイソデシルホスホン酸、ジイソデシルホスホン酸、モノウンデシルホスホン酸、ジウンデシルホスホン酸、モノドデシルホスホン酸、ジドデシルホスホン酸、モノテトラデシルホスホン酸、ジテトラデシル

ホスホン酸、モノヘキサデシルホスホン酸、ジヘキサデシルホスホン酸、モノオクタデシルホスホン酸、ジオクタデシルホスホン酸などや、モノフェニルホスホン酸、ジフェニルホスホン酸、モノベンジルホスホン酸、ジベンジルホスホン酸など、及びそれらの混合物を挙げることができる。

【0067】酸性リン酸エステル類成分は有機溶剤との溶解性がよいため作業性に優れ、乳酸系ポリエステルとの反応性に優れる。なかでも酸性リン酸エステルは触媒の失活に大きな効果を示す。

【0068】更に、重合触媒の失活処理に用いるキレート剤及び／又は酸性リン酸エステル類の添加量は、その種類、乳酸系ポリエステル中に含まれる触媒の種類、量によって異なるが、乳酸系ポリエステル100重量部に対して、0.001～5重量部を添加することが好ましい。いずれのキレート剤、酸性リン酸エステル類もポリマー鎖の切断を最小に抑えることができ、また、有機系キレート剤、無機系キレート剤、酸性リン酸エステル類を混合して使用しても差し支えない。

【0069】しかしキレート剤や酸性リン酸エステル類を過剰に添加すると、貯蔵中に乳酸系ポリエステル鎖が切断され、低分子量化、低粘度化して、本発明の性能が得られないことがあるため、適正量を添加する必要がある。

【0070】重合触媒の失活処理後の乳酸系ポリマー中のラクタイド、乳酸、そのオリゴマーなどの酸成分の低減方法としては、重合触媒の失活処理後に取り付けられた脱揮槽、フィルムエバボレーター、ベント付押出機などの脱揮装置を用いて除去するとか、良溶媒に溶解後、貧溶剤中に析出させることによって除去するとか、アルコール、ケトン、炭化水素などの溶剤を用いて、溶解させずに、浸漬或いは分散後抽出して除去することができる。

【0071】また、生体内分解性材料の生体内での安全性の向上化方法としては、乳酸系ポリマーに含有されている触媒を除くことが効果的である。その方法としては、公知の方法、例えば特開平8-34844号公報、特開平8-109250号公報などに開示されているように、乳酸系ポリマーを有機溶剤に溶解後、酸性物質及び水と接触させ、有機層を分離して触媒を除去することもできる。

【0072】次に、本発明の乳酸系ポリマーとの複合化で使用されるリン酸カルシウム系化合物（B）は、乳酸系ポリマーの弾性率を高めると共に、生体内での分解過程で発生する有機酸を中和し、急激な有機酸による分解を抑制し、その結果、従来問題であった炎症性の反応を抑制する効果がある。また、リン酸カルシウム系化合物は、骨の構成成分であり、生体活性であり、骨組織の誘導やその再生を促進する効果がある。

【0073】ここで言うリン酸カルシウム系化合物と

は、リン酸に由来する部分とカルシウム原子の合計が50重量%以上含まれるもの言い、具体的にはリン酸三カルシウム、ヒドロキシアパタイト、炭酸アパタイト、フッ素アパタイト、マグネシウムアパタイトなどがある。また、その結晶構造は如何なるものでもよく、非晶質であってもよい。

【0074】また、本発明に用いる粉体のリン酸カルシウム系化合物は、直径が5mm以下の球体に収まる大きさのリン酸カルシウム系化合物の塊の集合体を指し、塊の形状は特に制限されないが、具体的には球状、多孔質、無定形でもよく、微粉末から顆粒までを含む。また本発明に用いるリン酸三カルシウムの製法は、特定されないが、例えば、乾式法、水熱法、湿式法で製造され、熱処理を行ってもよい。また、ヒドロキシアパタイトの製法も特に特定されないが、例えば、乾式法、水熱法、湿式法、アルコキシド法で製造され、熱処理を行ってもよい。

【0075】また、本発明の乳酸系ポリマーとリン酸カルシウム系化合物との複合材料は、使用目的により、この複合材料の弾性率、生体内での分解、吸収速度、線維組織や骨組織の再生速度などの要求性能が異なるため、乳酸系ポリマーとリン酸カルシウム系化合物との重量比は一概に特定できないが、通常は99/1～30/70であり、好ましくは98/2～55/45、さらに好ましくは98/2～60/40である。乳酸系ポリマーに対するリン酸カルシウム系化合物の量が70重量%を越えると、溶融混練性が悪くなり、得られた複合体は成形加工性が悪く、脆くなる傾向がある。

【0076】本発明の生体内分解性材料の製造に際しては、乳酸系ポリマー（A）を溶剤に溶解後、その溶剤を除去し、成形する製造方法が好ましい。該溶剤を除去することにより、該ポリマーが多孔質体となる為、生体内で好ましい適合性、分解性を有するものとなる。

【0077】また本発明で使用されるポリエチレングリコール及び／又はポリ（N-ビニルピロリドン）（C）の、ポリエチレングリコール、ポリ（N-ビニルピロリドン）等の水溶性ポリマーは、乳酸系ポリマーとの複合化では、生体内で比較的容易に溶解され、その結果、その複合体は多孔質化され、生体内での分解過程で発生する有機酸の拡散が容易となり、そのため、好ましくない炎症性反応が抑制され、更に、線維組織や骨組織の誘導及びそれらの再生を促進させる効果がある。それ故、ポリエチレングリコール及び／又はポリ（N-ビニルピロリドン）以外の水溶性ポリマーも本発明に用いることが可能である。

【0078】ポリエチレングリコールは、分子量が200～200万のものがあり、分子量により、作業性や生体内での溶解性が異なる。200～600のものは粘稠な液体で、1000～6000のものは室温で固体状であり、1000以上のものは硬いワックス状である。熱

安定性に優れるため、乳酸系ポリマー（A）の融点以下の温度で乳酸系ポリマー（A）と溶融混練できる。また、この際に、ポリエチレングリコールと乳酸系ポリマー（A）とが完全に均一に溶解混合されなくても、微分散状態で両成分が混練されていればよい。

【0079】ポリ（N-ビニルピロリドン）は、分子量は1万～70万で、白色粉末状で、150℃以上の温度でも熱分解しないが、乳酸系ポリマー（A）と溶融混練して生体内分解性材料を製造する場合には、150℃以上の温度で混練すると、ポリ（N-ビニルピロリドン）が溶媒に不溶化し、本発明の生体内分解性材料の生体への適合性が低下する為、溶媒を用いずに乳酸系ポリマー（A）とポリ（N-ビニルピロリドン）を溶融混練する場合は、乳酸系ポリマー（A）の融点以上で、且つ150℃以下の温度で溶融混練することが好ましい。また、この際に、ポリ（N-ビニルピロリドン）と乳酸系ポリマー（A）とが微分散状態で両成分が混練されていればよい。

【0080】更に、本発明の生体内分解性材料には、ポリエチレングリコールやポリ（N-ビニルピロリドン）の他に、水溶性物質としてセルロース系ポリマー、オリゴ糖やブドウ糖などの糖類、生理学的に許容される塩類、ポリエチレングリコールと飽和脂肪酸とのエステルなど、或いはそれらを、本発明の生体内分解性材料としての機械特性を低下せしめない範囲で混合して使用することができる。

【0081】本発明の乳酸系ポリマー（A）と水溶性ポリマーとの複合材料は、使用目的により、その複合材料の弾性率、生体内での分解、吸収速度、線維組織や骨組織の誘導及びそれらの再生速度などの要求性能が異なるため、乳酸系ポリマーと水溶性ポリマーとの重量比は一概に特定できないが、通常は95/5～50/50、好ましくは90/10～50/50、更に好ましくは90/10～60/40である。

【0082】乳酸系ポリマーに対するポリエチレングリコール及び／又はポリ（N-ビニルピロリドン）（C）等の水溶性ポリマーの量が50重量%を越えると溶融混練性が悪くなり、生体組織の再生に適した多孔質体が得にくくなる傾向がある。

【0083】更に本発明の乳酸系ポリマー（A）生体内分解性材料でのリン酸カルシウム系化合物（B）とポリエチレングリコール及び／又はポリ（N-ビニルピロリドン）（C）との併用では、それら単独に比較して、該複合材料は弾性率の調整、生体内での分解速度、線維組織や骨組織の誘導及びそれらの再生速度などの制御の自由度が高くなり好ましい。

【0084】本発明の生体内分解性材料の、好ましい乳酸系ポリマー（A）と、リン酸カルシウム系化合物（B）と、ポリエチレングリコール及び／又はポリ（N-ビニルピロリドン）（C）との合計、即ち、（A）／

（B+C）の重量比は、通常は99/1～50/50、好ましくは98/2～55/45、更に好ましくは95/5～60/40である。

【0085】乳酸系ポリマー（A）に対するリン酸カルシウム系化合物（B）とポリエチレングリコール及び／又はポリ（N-ビニルピロリドン）（C）との合計の量が多くなると、溶融混練性が悪くなり、得られた複合体は成形加工性が悪く、脆く、望ましい多孔性材料が得られなくなる。

【0086】また、本発明の生体内分解性材料に、生理活性物質、薬剤を配合することができる。さらに機械的特性を損なわない範囲で、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、それらの共重合体なども組合せ取り入れることもできる。

【0087】例えば、本発明の生体内分解性材料は、薬剤の徐放性の他に、生体内的組織との親和性が高く、生体内で分解し取り出す必要がないため、徐放性薬剤として、さらに、柔軟性に優れることから薬剤を入れた軟組織用材料として使用できる。また、組織との親和性、薬剤の徐放性の他に、曲げ強度や弾性率にも優れるため、抗生物質や抗癌剤などの薬剤の徐放性を有する人工骨として使用することができる。

【0088】本発明の生体内分解性材料の製造方法について説明する。乳酸系ポリマー（A）の多孔性材料の製造は、乳酸系ポリマー（A）をジオキサン、クロロホルム、ジクロルエタン、THFなどの溶剤に溶解し、次いで、それを常圧乾燥、減圧乾燥、或いは凍結乾燥し、減圧下あるいは加圧下で成形して目的の成形物を得るものである。溶剤がポリマーから抜け出ることにより、製造される生体内分解性材料は多孔質体となり、生体内分解性材料として好ましいものになる。

【0089】また、乳酸系ポリマー（A）とリン酸カルシウム系化合物（B）との複合多孔性材料は、該乳酸系ポリマー（A）をジオキサン、クロロホルム、ジクロルエタン、THFなどの溶剤に溶解後、リン酸カルシウム系化合物（B）を分散混合し、次いで、それを常圧乾燥、減圧乾燥、或いは凍結乾燥し、減圧下あるいは加圧下で成形して目的の成形物を得る。減圧乾燥では、ポリマー内部まで多孔質体が得やすいうように薄膜式の乾燥機を用いることが好ましい。

【0090】さらに、乳酸系ポリマー（A）とポリエチレングリコール及び／又はポリ（N-ビニルピロリドン）（C）との複合多孔性材料は、これらをジオキサン、クロロホルム、ジクロルエタン、THFなどの溶剤に溶解もしくは微分散後、水溶性ポリマーを分散混合或いは溶解し、次いで、それを常圧乾燥、減圧乾燥或いは凍結乾燥し、減圧下あるいは加圧下で成形して目的の成形物を得る。

【0091】また、乳酸系ポリマー（A）と、リン酸カルシウム系化合物（B）と、ポリエチレングリコール及

び／又はポリ（N-ビニルピロリドン）（C）との複合多孔質体は、該乳酸系ポリマーをジオキサン、クロロホルム、ジクロルエタン、THFなどの溶剤に溶解後、リン酸カルシウム系化合物とポリエチレングリコール及び／又はポリ（N-ビニルピロリドン）とを溶解あるいは分散混合し、次いで、それを常圧乾燥、減圧乾燥或いは凍結乾燥し、減圧下あるいは加圧下で成形して目的の成形物を得る。

【0092】また、乳酸系ポリマー（A）とリン酸カルシウム系化合物（B）との溶融複合材料は、該乳酸系ポリマーを溶融後、脱気しながら、リン酸カルシウム系化合物を分散混合し、押出機でペレット化し、次いでそれを成形機で成形して目的の成形物を得る。

【0093】また、乳酸系ポリマー（A）とポリエチレングリコール及び／又はポリ（N-ビニルピロリドン）（C）との溶融複合材料の製造は、乳酸系ポリマー（A）の融点以上の温度で脱気しながら混練、成形する。ポリ（N-ビニルピロリドン）を用いる場合の混練温度は、乳酸系ポリマー（A）の融点以上で、且つ150℃以下の温度であることが好ましい。また、（A）と（C）成分は完全に溶融溶解する必要はなく、均一に微分散していれば良い。次いで押出機でペレット化し、更に成形機で成形して目的の成形物を得る。

【0094】またポリエチレングリコールの混練には特に温度制限はないが、乳酸系ポリマー（A）の融点以上で混練することが好ましい。本発明の乳酸系ポリマー（A）と、リン酸カルシウム系化合物（B）と、ポリエチレングリコール及び／又はポリ（N-ビニルピロリドン）（C）との溶融分散による生体内分解性材料も上記と同様の方法で得ることができる。即ち、その添加順は特に限定されないが、通常、乳酸系ポリマー（A）の融点以上で、且つ150℃以下の温度で、（A）と（C）を混練し、次いで（B）を添加し、脱気しながら混練する。次いで押出機でペレット化し、更に成形機で成形して目的の成形物を得る。

【0095】次に、本発明の乳酸系ポリエステル（A）とリン酸カルシウム系化合物（B）又は、乳酸系ポリエステル（A）とポリエチレングリコール及び／又はポリ（N-ビニルピロリドン）（C）、又は（A）と（B）と（C）との生体内分解性材料の製造装置について説明する。

【0096】本発明の生体内分解性材料の製造装置としては、特に、限定されないが、乳酸系ポリマーと、リン酸カルシウム系化合物、及び／又はポリエチレングリコール及び／又はポリ（N-ビニルピロリドン）との複合化には、押出機、リアクター、ニーダー、ロールやそれらの組合せなどを使用することができる。

【0097】押出機としては、単軸押出機或いは二軸押出機を使用できるが、混練状態から二軸押出機が好ましい。更に、混練後、引き続いて残留揮発成分などを減圧

下で除去するためにはベントロが付いているものが好ましい。リアクターとしては、通常の反応釜を使用できるが、混練物質は粘度が高く、搅拌剪断応力により生ずる搅拌熱による分子量低下や着色などから、剪断応力が小さく、しかも均一に混合できるスタティック・ミキサーの使用が好ましい。

【0098】具体的な混練条件としては、用いる乳酸系ポリマー（A）の融点により、その混練温度は異なるが、通常、温度50～250℃、好ましくは60～200℃で混練する。但し、ポリ（N-ビニルピロリドン）を用いる場合は、150℃以下の温度で混練する必要がある。また、乳酸系ポリマー中の残留揮発成分、とりわけ、残留ラクターゼを除去するため混練しながら、脱気することが好ましく、或いは混練後、減圧度0.01～50torrで脱気することが好ましい。さらに、乳酸系ポリマーは水分により加水分解を生じやすいので、減圧下もしくは不活性ガス雰囲気下で外気に触れることなく混練することが好ましい。

【0099】本発明の生体内分解性材料はいかなる方法で成形してもよく、具体的にはプレス成形、射出成形、押出成形等が挙げられ、また切削、研磨を行ってもよい。更に、本発明の生体内分解性材料は、成形後、熱処理して結晶化させてもよい。結晶化させることにより、耐熱性を大幅に高めることができ、硬くなり、剛性も高くなる傾向がある。

【0100】結晶化させる温度はその構成成分の乳酸系ポリマーのガラス転移点以上、融点以下の温度で行われる。また、結晶化を促進させるため、タルク、カオリノン、二酸化ケイ素、窒化ホウ素などの核剤や結晶性ポリマー或いはそれらの混合物を、乳酸系ポリマーに対して0.1～10重量%、好ましくは0.2～5重量%添加することができる。核剤の形状は、特に限定されないが、0.1～0.5μmが好ましい。

【0101】本発明の生体内分解性材料には、その成分（A）と（B）、（A）と（C）、（A）と（B+C）等の組み合わせにより、種々の材料が含まれるが、その目的用途に応じて、これらを組み合わせて用いることができる。また、それらの性質が異なることから、これらの材料を、例えば、（A）と（B）の材料と、（A）と（C）材料を組み合わせ、例えば、層状構造にして用いることも可能である。

【0102】また本発明の生体内分解性材料は、他のいかなる材料と組み合わせて使用してもよく、具体的には金属、金属酸化物、ヒドロキシアパタイト焼結体、炭素繊維と組み合わせて使用してもよい。

【0103】更に、粘度調節剤としてステアリルアルコール、トリメチロールエタン、トリメチロールプロパン、ペンタエリスリトール、グリセリンなどのアルコール成分を本発明の作用効果を損なわない範囲で添加することができる。また、公知慣用の酸化防止剤、熱安定剤

などを、重合の前、中、後の工程、重合後の脱揮工程、押出工程などに添加しても良い。それらの添加量は乳酸系ポリエステル100重量部に対して0.01~5重量部が好ましい。

【0104】具体的には、酸化防止剤としては2,6-ジ-*t*-ブチル-*p*-クレゾール、ブチル化ヒドロキシアニソール、2,6-ジ-*t*-ブチル-4-エチルフェノール、ジステアリル3,3'-チオジプロピオネート、ジラウリル3,3'-チオジプロピオネートなどを、熱安定剤としてはトリフェニルホスファイト、トリラウリルホスファイト、トリスノニルフェニルホスファイトなどを、また、公知慣用の滑剤、ワックス類を乳酸系ポリエステル100重量部に対して0.01~5重量部を添加することができる。

【0105】滑剤、ワックス類としては、例えば、パラフィン油、固体パラフィンなどのパラフィン、ステアリン酸、パルミチン酸などの高級脂肪酸、パルミチルアルコール、ステアリルアルコールなどの高級アルコール、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸亜鉛、ステアリン酸バリウム、ステアリン酸アルミニウム、ステアリン酸マグネシウム、パルミチン酸ナトリウムなどの脂肪酸金属塩、ステアリン酸ブチル、グリセリンモノステアレート、

【0106】ジエチレングリコールモノステアレートなどの脂肪酸エステル、ステアロアミド、メチレンビスステアロアミド、エチレンビスステアロアミド、オキシステアリン酸のエチレンジアミド、メチロールアミド、オレイルアミド、エルシルアミドなどの脂肪酸アミドなど、カルナウバワックス、モンタンワックスなどのワックス類及びそれらの混合物が挙げられる。

【0107】本発明の生体内分解性材料は、成形加工性に優れ、必要とされる種々の物性に対応でき、炎症性の反応の少ない生体内分解性材料として広範な用途が期待できる。その用途は、特に制限されないが、具体的には、骨置換材料、骨接合材料、骨充填材料、歯科材料、薬物放出制御材料、生理活性物質放出制御材料などが挙げられる。

【0108】

【実施例】以下に実施例及び比較例により、本発明をさらに具体的に説明する。なお、例中の部は特に記載のない限り全て重量基準である。得られた生体内分解性材料の性能評価は、成形加工性、分解性、線維性組織の置換度、炎症性の反応などについて行った。

【0109】また、分子量は、GPCにより測定し、ボリスチレン換算値として示した。融点はセイコー社製示差走査型熱量計DSC-200型を用い、昇温速度10°C/分の条件で測定した融解吸熱曲線から求めた。成形加工性については、メルトイインデクサーにより流動性の程度を4段階評価した。

【0110】

◎：極めて流動性に優れる。

○：流動性に優れる。

△：流動するが劣る。

×：流動せず。

【0111】分解性は、ラットの背部皮下組織に埋植した生体内分解性材料の40週間後の分子量の表層部と内部との不均一度で評価した。

◎：表層部と内部との分子量がほぼ同じもの。

○：表層部と内部との分子量が若干異なるもの。

△：表層部と内部との分子量が相当の異なるもの。

×：表層部と内部との分子量が著しく異なるもの。

【0112】線維化組織の置換度は、ラットの背部皮下組織に埋植した生体内分解性材料への40週間後に線維性組織が誘導、再生された程度で評価した。

◎：著しく線維性組織が誘導、再生されたもの

○：相当程度線維性組織が誘導、再生されたもの

△：痕跡程度線維性組織が誘導、再生されたもの

×：全く線維性組織が誘導、再生されなかったもの

【0113】炎症性の反応は、ラットの背部皮下組織に埋植した生体内分解性材料付近の部位での40週間後の程度で示した。

◎：炎症性の反応が全く見られなかったもの

○：炎症性の反応が痕跡程度見られたもの

△：炎症性の反応が相当程度見られたもの

×：炎症性の反応が著しく見られたもの

【0114】(参考例1) 脂肪族ポリエステル(セバシン酸成分50モル%、プロピレングリコール成分50モル%、重量平均分子量46,000)30部と、L-ラクタيد68部と、DL-ラクタيد2部と溶媒としてトルエン15部とを反応釜に仕込み、不活性ガス雰囲気下で、175°Cで1時間それらを溶融混合し、触媒としてオクタン酸錫を0.03部加えて、同温度で6時間反応させた。反応終了後、得られた乳酸系ポリマーをクロロホルムに溶解し、メタノール中に析出、ろ過後、130°C、5 torrの減圧下で脱揮した。その重量平均分子量は156,000、融点は161°Cであった。

【0115】(参考例2) 脂肪族ポリエステル(コハク酸成分50モル%、1,4-ブタンジオール成分50モル%、重量平均分子量39,000)10部と、L-ラクタيد87部と、DL-ラクタيد3部と溶媒としてトルエン15部とを反応釜に仕込み、不活性ガス雰囲気下で、175°Cで1時間それらを溶融混合し、触媒としてオクタン酸錫を0.03部加えて、同温度で6時間反応させた。反応終了後、得られた乳酸系ポリマー10部をm-クレゾール90部に溶解した。この溶液に2%塩酸水溶液100部を添加し、30分間攪拌後、放置し、水層と有機層とを分離した。有機層に100部の水を混合、攪拌、放置、有機層分離の操作を2回繰り返した。この有機層を130°C、5 torrの減圧下で脱揮した。その重量平均分子量は183,000、融点は16

2℃であった。

【0116】(参考例3) 脂肪族ポリエステル(セバシン酸成分50モル%、エチレングリコール成分50モル%、重量平均分子量36,000)30部と、L-ラクタイト70部と溶媒としてトルエン15部とを反応釜に仕込み、不活性ガス雰囲気下で、175℃で1時間それらを溶融混合し、触媒としてオクタン酸錫を0.03部加えて、同温度で6時間反応させた後、リン酸モノデシルとリン酸ジデシルとの混合物を0.1部を加え、さらに30分間反応させ、次いで200℃に昇温し、5torrの減圧下で脱揮し、ペレット化した。得られたペレットの重量平均分子量は162,000、融点は167℃であった。

【0117】(参考例4) 脂肪族ポリエステル(セバシン酸成分50モル%、1,6-ヘキサンジオール成分25モル%、エチレングリコール25モル%、重量平均分子量36,000)50部と、L-ラクタイト50部と溶媒としてトルエン15部とを反応釜に仕込み、不活性ガス雰囲気下で、175℃で1時間それらを溶融混合し、触媒としてオクタン酸錫を0.03部加えて、同温度で6時間反応させた後、エチレンジアミン四酢酸を0.2部を加え、さらに30分間反応させ、次いで200℃に昇温し、5torrの減圧下で脱揮し、ペレット化した。得られたペレットの重量平均分子量は147,000、融点は165℃であった。

【0118】(参考例5) 脂肪族ポリエステル(セバシン酸成分50モル%、プロピレングリコール成分50モル%、重量平均分子量46,000)5部と、L-ラクタイト68部と、DL-ラクタイト2部と溶媒としてトルエン15部とを反応釜に仕込み、不活性ガス雰囲気下で、175℃で1時間それらを溶融混合し、触媒としてオクタン酸錫を0.03部加えて、同温度で6時間反応させた後、リン酸モノ2-エチルヘキシルとリン酸ジ2エチルヘキシルとの混合物を0.1部を加え、さらに30分間反応させ、次いで200℃に昇温し、5torrの減圧下で脱揮し、ペレット化した。得られたペレットの重量平均分子量は185,000、融点は164℃であった。

【0119】(参考例6) 脂肪族ポリエステル(セバシン酸成分50モル%、プロピレングリコール成分50モル%、重量平均分子量46,000)20部と、L-ラクタイト62部と、D-ラクタイト8部と溶媒としてトルエン15部とを反応釜に仕込み、不活性ガス雰囲気下で、175℃で1時間それらを溶融混合し、触媒としてオクタン酸錫を0.03部加えて、同温度で6時間反応させた後、酒石酸を0.2部を加え、さらに30分間反応させ、次いで200℃に昇温し、5torrの減圧下で脱揮し、ペレット化した。得られたペレットの重量平均分子量は163,000、融点は105℃であった。

【0120】(実施例1) 参考例1で得られた乳酸系ポ

リマー10部をジオキサン90部に溶解後、その溶液をガラス容器に流し、直ちに5℃に冷却、凍結乾燥した。得られた2mm厚のシートから8mmの円板を埋植用試料として作製し、ラットの背部皮下組織に埋植した。40週間後に取り出し、分子量、分解性、線維性組織の置換度、炎症性の反応などの評価を行った。結果を表1に示す。

【0121】(実施例2) 参考例1で得られた乳酸系ポリマー7部をジオキサン90部に溶解後、リン酸三カルシウム3部を分散後、その溶液をガラス容器に流し、直ちに5℃に冷却、凍結乾燥した。得られた2mm厚のシートから8mmの円板を埋植用試料として作製し、ラットの背部皮下組織に埋植した。40週間後に取り出し、実施例1と同様の評価を行った。結果を表1に示す。

【0122】(実施例3) 参考例1で得られた乳酸系ポリマー7部をジオキサン90部に溶解後、ポリ(N-ビニルピロリドン)3部を分散後、その溶液をガラス容器に流し、直ちに5℃に冷却、凍結乾燥した。得られた2mm厚のシートから8mmの円板を埋植用試料として作製し、ラットの背部皮下組織に埋植した。40週間後に取り出し、実施例1と同様の評価を行った。結果を表1に示す。

【0123】(実施例4) 参考例2で得られた乳酸系ポリマー8部をジクロルメタン90部に溶解後、ヒドロキシアパタイト2部を分散後、その溶液をガラス容器に流し、5torrの減圧下、50℃で乾燥した。得られた2mm厚のシートから8mmの円板を埋植用試料として作製し、ラットの背部皮下組織に埋植した。40週間後に取り出し、実施例1と同様の評価を行った。結果を表1に示す。

【0124】(実施例5) 参考例2で得られた乳酸系ポリマー5部をジオキサン90部に溶解後、リン酸三カルシウム2部、ポリエチレングリコール1部、ポリ(N-ビニルピロリドン)2部を分散後、その溶液をガラス容器に流し、直ちに5℃に冷却、凍結乾燥した。得られた2mm厚のシートから8mmの円板を埋植用試料として作製し、ラットの背部皮下組織に埋植した。40週間後に取り出し、実施例1と同様の評価を行った。結果を表1に示す。

【0125】(実施例6) 参考例2で得られた乳酸系ポリマー80部と、リン酸三カルシウム20部とを180℃にセットした東洋精機製ラボプラスミルミキサーで10分間混練し、取り出した。熱プレスで250μm厚のシートを成形した後、8mmの円板を埋植用試料として作製し、ラットの背部皮下組織に埋植した。40週間後に取り出し、実施例1と同様の評価を行った。結果を表2に示す。

【0126】(実施例7) 参考例3で得られた乳酸系ポリマー70部と、リン酸三カルシウム30部とを180℃にセットした東洋精機製ラボプラスミルミキサーで

10分間混練し、取り出した。熱プレスで $250\mu\text{m}$ 厚のシートを成形し、100℃の乾燥機中に20分間放置して結晶化させた後、8mmの円板を埋植用試料として作製し、ラットの背部皮下組織に埋植した。40週間後に取り出し、実施例1と同様の評価を行った。結果を表2に示す。

【0127】(実施例8) 参考例3で得られた乳酸系ポリマー70部と、ポリエチレングリコール30部とを180℃にセットした東洋精機製ラボプラスミルミキサーで10分間混練し、取り出した。熱プレスで $250\mu\text{m}$ 厚のシートを成形した後、8mmの円板を埋植用試料として作製し、ラットの背部皮下組織に埋植した。40週間後に取り出し、実施例1と同様の評価を行った。結果を表2に示す。

【0128】(実施例9) 参考例4で得られた乳酸系ポリマー70部と、ヒドロキシアバタイト30部とを180℃にセットした東洋精機製ラボプラスミルミキサーで10分間混練し、取り出した。熱プレスで $250\mu\text{m}$ 厚のシートを成形し、100℃の乾燥機中に20分間放置して結晶化させた後、8mmの円板を埋植用試料として作製し、ラットの背部皮下組織に埋植した。40週間後に取り出し、実施例1と同様の評価を行った。結果を表2に示す。

【0129】(実施例10) 参考例4で得られた乳酸系ポリマー70部と、ポリエチレングリコール30部とを180℃にセットした東洋精機製ラボプラスミルミキサーで10分間混練し、取り出した。熱プレスで $250\mu\text{m}$ 厚のシートを成形し、100℃の乾燥機中に20分間放置して結晶化させた後、8mmの円板を埋植用試料として作製し、ラットの背部皮下組織に埋植した。40週間後に取り出し、実施例1と同様の評価を行った。結果を表2に示す。

【0130】(実施例11) 比較例4で得られた乳酸系ポリマー70部と、ポリエチレングリコール20部、リン酸カルシウム10部とを180℃にセットした東洋精機製ラボプラスミルミキサーで10分間混練し、取り出した。熱プレスで $250\mu\text{m}$ 厚のシートを成形し、100℃の乾燥機中に20分間放置して結晶化させた後、8mmの円板を埋植用試料として作製し、ラットの背部皮下組織に埋植した。40週間後に取り出し、実施例1と同様の評価を行った。結果を表3に示す。

【0131】(実施例12) 参考例5で得られた乳酸系ポリマー90部と、リン酸三カルシウム10部とを180℃にセットした東洋精機製ラボプラスミルミキサーで10分間混練し、取り出した。熱プレスで $250\mu\text{m}$ 厚のシートを成形し、100℃の乾燥機中に20分間放置して結晶化させた後、8mmの円板を埋植用試料として作製し、ラットの背部皮下組織に埋植した。40週間後に取り出し、実施例1と同様の評価を行った。結果を表3に示す。

【0132】(実施例13) 参考例6で得られた乳酸系ポリマー70部と、リン酸三カルシウム10部、ポリエチレングリコール10部、ポリ(N-ビニルピロリドン)とを110℃にセットした東洋精機製ラボプラスミルミキサーで10分間混練し、取り出した。熱プレスで $250\mu\text{m}$ 厚のシートを成形し、100℃の乾燥機中に20分間放置して結晶化させた後、8mmの円板を埋植用試料として作製し、ラットの背部皮下組織に埋植した。40週間後に取り出し、実施例1と同様の評価を行った。結果を表3に示す。

【0133】(比較参考例1) L-ラクタイン95部と、DL-ラクタイン5部と溶媒としてトルエン15部とを反応釜に仕込み、不活性ガス雰囲気下で、175℃で1時間それらを溶融混合し、触媒としてオクタン酸錫を0.03部加えて、同温度で6時間反応させ、次いで200℃に昇温後、5 torrの減圧下で脱揮し、ペレット化した。その重量平均分子量は143,000であった。

【0134】(比較参考例2) L-ラクタイン96部と、D-ラクタイン2部と、グリコライド2部と、溶媒としてトルエン15部とを反応釜に仕込み、不活性ガス雰囲気下で、175℃で1時間それらを溶融混合し、触媒としてオクタン酸錫を0.03部加えて、同温度で6時間反応させ、次いで200℃に昇温後、5 torrの減圧下で脱揮し、ペレット化した。その重量平均分子量は138,000であった。

【0135】(比較例1) 比較参考例1で得られたポリ乳酸を熱プレスで $250\mu\text{m}$ 厚のシートを成形した後、8mmの円板を埋植用試料として作製し、ラットの背部皮下組織に埋植した。40週間後に取り出し、実施例1と同様の評価を行い、その結果を表4に示す。

【0136】(比較例2) 比較参考例1で得られたポリ乳酸70部と、リン酸三カルシウム30部とを180℃にセットした東洋精機製ラボプラスミルミキサーで10分間混練し、取り出した。熱プレスで $250\mu\text{m}$ 厚のシートを成形した後、8mmの円板を埋植用試料として作製し、ラットの背部皮下組織に埋植した。40週間後に取り出し、実施例1と同様の評価を行い、その結果を表4に示す。

【0137】(比較例3) 比較参考例2で得られたポリ乳酸70部と、ヒドロキシアバタイト20部とを180℃にセットした東洋精機製ラボプラスミルミキサーで10分間混練し、取り出した。熱プレスで $250\mu\text{m}$ 厚のシートを成形し、100℃の乾燥機中に20分間放置して結晶化させた後、8mmの円板を埋植用試料として作製し、ラットの背部皮下組織に埋植した。40週間後に取り出し、実施例1と同様の評価を行い、その結果を表4に示す。

【0138】

【表1】

実施例	1	2	3	4	5
分解性	◎	◎	◎	◎	◎
線維性組織の置換度	◎	◎	◎	◎	◎
炎症性の反応	○	◎	◎	◎	◎

【0139】

【表2】

実施例	6	7	8	9	10
成形加工性	◎	◎	◎	◎	◎
分解性	◎	◎	◎	◎	◎
線維性組織の置換度	△	○	◎	○	◎
炎症性の反応	◎	◎	○	◎	○

【0140】

【表3】

実施例	11	12	13
成形加工性	◎	◎	◎
分解性	◎	◎	◎
線維性組織の置換度	◎	○	◎
炎症性の反応	◎	◎	◎

と、ジカルボン酸とジオールに由来するポリエステル構造単位から成る乳酸系ポリマーを必須成分とする、成形加工性に優れ、生体内で分解性が制御され、しかも生体組織の再生に優れた骨置換材料、骨接合材料、歯科材料、薬物放出制御材料などの生体内分解性材料、及びその製造方法を提供することができる。

【0141】

【表4】

比較例	1	2	3
成形加工性	△	△	△
分解性	△	△	△
線維性組織の置換度	△	△	△
炎症性の反応	◎	◎	◎

【0142】

【発明の効果】本発明は、乳酸成分に由来する構造単位

フロントページの続き

(51) Int. Cl. 6
A 61 L 33/00

識別記号 庁内整理番号
F.I.
A 61 L 33/00

技術表示箇所
Z